



## La loi Jardé : questions

F Lemaire  
Amiens 09 2017

# Encadrement réglementaire de la recherche clinique 2017

**Simplification ... et complexité**

# L'encadrement de la recherche clinique en 2017 : simplifications

1. R avec risque minime (2° ) ; vigilance; plus d'avis CCTIRS;  
MR 001
2. RNI : une seule démarche pour la soumission; plus d'avis CCTIRS;  
la MR 003
3. CPP : R du 2° et du 3° : Procédure allégée
4. Consentement
  - urgence « vitale immédiate »
  - clusters : pas de consentement, info collective
  - maintien des données après retrait consent. et refus  
consent. poursuite
  - consentement global
5. Vigilance du 2° : celle du soin
6. Personne qualifiée pour les R du 2° et du 3°
7. Collections biol: si RIPH : pas déclaration au MRES
8. Génétique

# Encadrement réglementaire de la recherche clinique 2017

**... et complexité :**

- **Loi Jardé (2012),**
- **Règlement européen (2014)**
- **Loi de modernisation du système de santé (loi Touraine 01 2016) : révision de la loi CNIL, financement de la recherche**
- **Ordonnance (06 2016),**
- **Décret application (16 nov 16) et arrêtés (2016-7), Décret modificatif (03 17)**
- **Mise en œuvre échelonnée, mesures transitoires**

# La loi Jardé en 2017 : questions

## 1. Les instances

### 1. CPP

- Modification de leur composition ?
- Formation des membres à la protection des données : rôle du CEREES
- Interdiction des personnes « exerçant des fonctions exécutives » ?

#### Article R1123-5

Modifié par [Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 - art.](#)

[7](#)

*« Nul ne peut être membre d'un comité de protection des personnes, à titre de titulaire ou de suppléant s'il exerce des fonctions exécutives au sein d'un établissement promoteur de recherches. »*

## **Interdiction des personnes « exerçant des fonctions exécutives » ?**

**En droit administratif, les fonctions exécutives sont assurées par l'exécutif de la collectivité : le maire, le président du conseil général ou régional, directeur de l'établissement public.**

**En droit commercial, les fonctions exécutives sont assurées par le gérant de la société tel que les présidents-directeurs généraux et les présidents.**

**Les pouvoirs du responsable exécutif sont les suivants :**

**il exerce la direction générale de la collectivité ;**

**il prépare les délibérations de l'organe délibérant et s'assure de leur exécution ;**

**il assure le fonctionnement des services de l'établissement ; il a sous son autorité le personnel qu'il engage, nomme et licencie ; il est ordonnateur des recettes et des dépenses ; il représente l'établissement dans tous les actes de la vie civile et dans ses rapports avec les tiers ;**

**il peut déléguer sa signature ; il peut déléguer une partie de ses pouvoirs à un directeur délégué ou à d'autres agents de l'établissement**

**Ces pouvoirs exécutifs sont exercés par les organes dirigeants ainsi que toutes les personnes qui ont reçu délégation d'une partie des pouvoirs de l'exécutif. En conséquence, une personne qui a reçu délégation de fonctions exécutives au sein d'un établissement promoteur de recherches ne pourra être membre d'un CPP.**

# La loi Jardé en 2017 : questions

## 1. Les instances

### 1. CPP

- Modification de leur composition ?
- Formation des membres à la protection des données : rôle du CEREES
- Interdiction des personnes « exerçant des fonctions exécutives » ?
  
- Aucune question sur le tirage au sort?
- La procédure allégée?

# **Décret d'application de la loi Jardé (16 11 2016)**

## **CPP : Le tirage au sort**

- ✓ **Applicable à toutes les recherches Jardé dès le 17 novembre**
- ✓ **Organisé par le secrétariat de la Comm. Nationale (bureau PP1 de la DGS)**
- ✓ **Attribue un CPP pour chaque projet**
- ✓ **Sans remise; « réservation » impossible**
- ✓ **Pas de tirage au sort « intelligent »; appliqué indifféremment aux 3 catégories**
- ✓ **Phase transitoire: le fichier VRB de la DGS**
- ✓ **Après obtention d'un n° par l'ANSM**
- ✓ **Ne soumettre qu'un dossier complet (horloge)**



# Décret d'application de la loi Jardé (16 11 2016) :

La « voie allégée » pour les recherches du 2° (risque minime)  
et du 3° (observ.) et les MS:

- ✓ 5 membres: Pt ou vice-Pt; 2 /collège; dont l'expert en méthodo
- ✓ Conf tel possible
- ✓ 1 seul rapport, écrit
- ✓ Délai 45 j. (ce n'est pas une voie *accélérée*, même si possible)
- ✓ Renvoi en plénière possible

# La loi Jardé en 2017 : questions

## 1. Les instances

1. CPP
2. L'INDS et le CEREES

# La loi de modernisation du système de santé (2016)

## La révision de la LIL (CNIL) : art 193 (1)

- Fusion chap. IX et X; accès SNIIRAM, évol du CCTIRS...
- Concernant les recherches **non interventionnelles** « Jardé » (3° ) la CNIL entérine la distinction de la loi Jardé entre les recherches « impliquant la personne » et la recherche sur données (existantes), ou recherches rétrospectives
- soumises à un CPP (personnes) ou au CEREES (données) avant la CNIL
- Simultanément, la CNIL a publié une révision de la MR001 et une nouvelle **MR003**, applicable aux recherches non interventionnelles (dans l'attente d'une MR 004 : données)

# La loi Jardé en 2017 : questions

- **Date de mise en route? Septembre 2017**
- **MR003... et MR004 ?**
- **Le guichet de soumission des RNI hors produits de santé (Jardé 3° ) : article 54 de la loi Informatique et Libertés (révisée)**

# La loi Jardé en 2017 : questions

## 1. Les instances

1. CPP
2. L'INDS et le CEREES
3. Date de début et de fin d'une recherche du 3° :

# La loi Jardé en 2017 : questions

## Date de début et de fin d'une recherche du 3°

### Le commencement de la recherche :

L'article 1123-40 ne fait référence qu'au **consentement**)

Suggestion (*personnelle*) : 1<sup>ère</sup> inclusion

### La fin de la recherche

Article R1123-66 ( Modifié par Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 )

*« ... la date effective de la fin de la recherche correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche ou, le cas échéant, au terme défini dans le protocole. »*

# La loi Jardé en 2017 : questions

1. Les instances
- 2. Information / consentement**

# Décret d'application de la loi Jardé

## Recherches en situation d'urgence (art L1122-1-3)

**Urgence vitale immédiate** : dérogation au consentement de la famille, même si elle est présente

(Attention : non prévu par le RE 536/2014 +++)



# Décret d'application de la loi Jardé

## 3. Consentement

**La personne « hors d'état de consentir » (art 1122-2) et en situation d'urgence (art L1122-1-3)**

**Le consentement de poursuite du patient est requis, lorsque (et s' ) il redevient capable de consentir (idem RE 356/2014)**

# L'encadrement de la recherche clinique en 2017: 3. Consentement (RE)

## Consentement global (Article L1122-1-2) :

*« Le promoteur peut demander à la personne se prêtant à une recherche au moment où celle-ci donne son consentement éclairé lorsqu'il est requis d'accepter que **ses données soient utilisées lors de recherches ultérieures** exclusivement à des fins scientifiques. La personne peut retirer son consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer sa faculté d'opposition à tout moment. »*

# L'encadrement de la recherche clinique en 2017: 3. Consentement (RE)

## Retrait du consentement (Art. L1122-1-1)

*« Dans le cas où la personne se prêtant à une recherche a retiré son consentement, ce retrait n'a pas d'incidence sur les activités menées et sur **l'utilisation des données** obtenues sur la base du consentement éclairé exprimé avant que celui-ci n'ait été retiré. »*

## Refus du consentement de poursuite (Art. L1122-1-3)

*« L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ...sont informés dès que possible et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Ils peuvent également **s'opposer à l'utilisation des données** concernant la personne dans le cadre de cette recherche. »*

# L'encadrement de la recherche clinique en 2017: 3. Consentement (RE)

## Consentement global dans le RE 356/2014

### - Article 28-3

*« Tout participant ...peut se retirer de l'essai clinique à tout moment en révoquant son consentement éclairé. Sans préjudice de la directive 95/46/CE, le retrait du consentement éclairé n'a pas d'incidence sur les activités déjà menées et sur l'utilisation des données obtenues sur la base du consentement éclairé avant que celui-ci ne soit retiré. »*

### - Règlement européen « data » protection d'avril 2016

*(Considérant 161) : « Aux fins du consentement à la participation à des activités de recherche scientifique dans le cadre d'essais cliniques, les dispositions pertinentes du règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil (1) devraient s'appliquer. »*

# La loi Jardé en 2017 : questions

## 1. Les instances

## 2. Information / consentement

## 3. Les recherches de catégorie 1°

- Pas de changement majeur par rapport aux RBM
- Médicaments : application du RE en 2019
- Autorisation de lieu : seulement pour les R du 1°
- Période transitoire
  - Le cadre général : ordonnance
  - Vigilance (notamment délais de notification des EIG et des faits nouveaux) ?
- Vigilance (plus loin)
- Financement : Art L1121-16-1

# La loi Jardé en 2017 : financement (art L1121-16-1)

- **Loi Jardé 2012**
  - Règle générale : le promoteur finance les médicaments et produits de la recherche
  - R à finalité non commerciale
    - Définition
    - Avec †AMM dans les indications
    - Hors indication
  - R à finalité commerciale
  
- **Ordonnance 2016**
  - Médicament « autorisé » : défini à l'article L5126-1 (issu du Re536/2014)
  
- **Question : ATU ?**

# La loi Jardé en 2017 : questions

1. Les instances
2. Information / consentement
3. Les recherches de catégorie 1°
4. Les recherches de catégorie 2° (risque minime)
  1. Ex Recherches « portant sur les soins courants »
  2. Questions : quelle différence ?
    1. Définition : une liste (arrêté)
    2. Périmètre
    3. Consentement
    4. Assurance
    5. MR 001

# **La loi Jardé en 2017 :**

## **Définitions des recherches de catégorie 2° (risque minime)**



# Arrêté du 2 décembre 2016

## 2. Les recherches ne comportant qu'un risque minime (2° ) : La **liste des interventions**

- tirage au sort
- toute adjonction d'acte ou produit de pratique habituelle
- prélèvement de sang (en fonction du poids et de l'âge)
- prélèvement d'échantillons biol
- recueil données physiol
- soins infirmiers
- techniques médicales (stimulation,...)
- psychothérapie
- changements de pratique (mise en oeuvre recos, éducation, nlle organisation...)
- entretiens et **questionnaires** (avec risque minime et/ou modifiant la pratique)

# Arrêté du 2 décembre 2016

- **Dès la publication de l'arrêté « Risques minimales », des difficultés se font jour concernant les interventions sans risque et l'obligation d'assurance**
- **Arrêté rectificatif de mai 2017**
  - **Transfert des interventions sans risque (prise de pression artérielle, ECG, EEG...) dans la catégorie 3**
  - **Suppression des prélèvements issus du soin (y compris le “tube en plus”)**

# Arrêté risque minime (2° )

(2 décembre 2016 et 3 mai 17)

## Question:

**2. Administration de médicaments conformément à leur autorisation de mise sur le marché ou à des données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers.**

**Conformément à l'article 1er du présent arrêté, ces *médicaments ne peuvent faire l'objet de la recherche.***

**EX : comparaison des coûts de 2 stratégies thérapeutiques impliquant des médicaments (notamment classe thérapeutique)**

**RE: catégorie « R avec faible intervention »**

**3. Réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont pratiqués de manière habituelle.**

**Comparaison de deux soins courants**

# La loi Jardé en 2017 : questions

1. Les instances
2. Information / consentement
3. Les recherches de catégorie 1°
4. Les recherches de catégorie 2° (risque minime)
5. **Les recherches non interventionnelles (de catégorie 3° )**
  1. **une des grandes nouveautés de la loi Jardé**
  2. **la publication en août 2016 d'une MR 003**
  3. **La procédure allégée des CPP**
    - **Ultra allégée pour les questionnaires**

# Décret d'application de la loi Jardé (16 11 2016) :

- **Difficultés imprévues :**
  - **Thèses de méd générale (4000/an) et divers mémoires (psychologie, paramédicaux, kiné, orthophonistes..)**
  - **Cosmétologie: le contentieux FEBA en Conseil d'Etat, une QPC ?!)**
- **Conduisant à la redéfinition du périmètre de la loi : le décret modificatif de mai 2017**

**Rappel de la définition de la recherche  
« impliquant la personne humaine »  
(Art L1121-1-1 du CSP)**

Les recherches **organisées et pratiquées sur l'être humain** en vue du **développement des connaissances biologiques ou médicales** sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes **« recherche impliquant la personne humaine »**

# Champ d'application de la loi Jardé 2017

Recherches (biomédicales) « *impliquant la personne humaine* » :

1- Finalité de « *production de connaissance biologique ou médicale* » (depuis 1988...) : elles visent à évaluer les mécanismes physiopath. et l'efficacité diagnostique, thérapeutique et préventive des produits / interventions

Exclusion des recherches portant sur les pratiques professionnelles, d'enseignement, une partie des SHS

2 - « *impliquant la personne humaine* » (« *portant sur...* »):

Exclusion des recherches portant sur des données existantes (CEREES / INDS)

# Les recherches non interventionnelles dans le cadre Jardé 2017

En pratique:

- ✓ cohortes prospectives, longitudinales, transversales, cas/témoin...cadre Jardé si « *implication de la personne humaine* », contact investigateur/participant
- ✓ Hors champ : les recherches portant sur **des données existantes**; bases de données; médico-admin (SNIIRAM,...), registres prospectifs, recueil de données de santé au fil de l'eau
- ✓ **SHS** : Recherches en socio, linguistique, psycho...: seulement si elles ont **pour finalité** le «... *développement des connaissances biologiques ou médicales...* »



# **Problèmes particuliers : les thèses de médecine (questionnaires)**

# Les thèses et mémoires

Il peut s'agir de recherches:

I. Dans le champ Jardé "impliquant la personne humaine"

- du 1° (R interventionnelles), mais l'interne ne peut être investigateur+++
- du 2° (R avc risque minime) : dans le champ Jardé
- du 3° (RNI) : entretiens, questionnaires

II. retrospectives : reprises de dossiers : CEREEES / CNIL  
Dérogation si monocentrique (?). MR003

III. hors champ : questionnaires soignants,  
organisation des soins nédagoogie

# L'ordonnance de juin 2016

## Recherche NI comportant des questionnaires

➤ Modification de la définition des R non interventionnelles (Article L 1121-1-3° ) :

*« Les recherches non interventionnelles qui ne comportent **aucun risque** ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. »*

Suppression de : *«**sans procédure supplémentaire ou inhabituelle** de diagnostic, de traitement ou de surveillance. »*

- organisation d'une cohorte
- questionnaires

# Les questionnaires

**1- Recherches avec risque minime du 2° : (Arrêté 2 déc 2016) :**

*« Entretiens, questionnaires pouvant mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge médicale habituelle et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle. »*

**2- Recherches non interventionnelles du 3° (arrêté à paraître)**

*« Entretiens et questionnaires qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle. »*

Dans ce cas, **procédure ultra simplifiée**

# Les questionnaires

## 1- Recherches avec risque minime du 2° : (Arrêté 2 déc 2016) :

*« Entretiens, questionnaires pouvant mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge médicale habituelle et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle. »*

## 2- Recherches non interventionnelles du 3° (arrêté à paraître)

*« Entretiens et questionnaires qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle. »*

Dans ce cas, **procédure ultra simplifiée**

## **Les recherches non interventionnelles : Questions**

- **Etudes de phase 4 et RNI**
  - **(hors champ du RE 536/2014)**
- **Définition de l'investigateur : une différence entre la personne qui dirige et celle qui surveille : art L1121-1 ?**
- **Recueil prospectif de données de santé : CPP ou CEREES ?**
- **Université(s) promoteur(s) ?**

# La loi Jardé en 2017 : questions

1. Les instances
2. Information / consentement
3. Les recherches de catégorie 1<sup>o</sup>
4. Les recherches de catégorie 2<sup>o</sup> (risque minime)
5. Les recherches non interventionnelles (de catégorie 3<sup>o</sup> )
6. **Vigilance**

# La loi Jardé en 2017: la vigilance

- 1. Un effet « Rennes » concernant les phases 1**
- 2. Vigilance du 2° (risque minime) : extension à toutes les recherches Jardé des mesures simplificatrices du RE 536/2014**





**Rennes 01 2016**

# L'encadrement de la recherche clinique en 2017: 5. Vigilance

## Le fait nouveau

### Article L1123-10

*« lorsqu'un **effet indésirable grave inattendu** ou un **fait nouveau** intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les **mesures de sécurité urgentes appropriées**. »*

Renvoie au décret pour les définitions et les mesures urgentes de sécurité

# Décret Jardé: 5. Vigilance

## Définition du fait nouveau

### Article R1123-46

- « 12° Pour les recherches impliquant la personne humaine, fait nouveau : toute nouvelle **donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche** ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.
- Pour les essais portant sur la **première administration** ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : **tout effet indésirable grave.** »

# Décret Jardé: 5. Vigilance

Fait nouveau : Mesures urgentes de sécurité (1)

## Article R1123-59

« *Le promoteur informe **sans délai** l'autorité compétente ...des **faits nouveaux** définis au 12° de l'article R. 1123-46 et, le cas échéant, des mesures prises. »*

- information aussi du CPP et du directeur général de l'Agence régionale de santé
- divergence avec le RE (2018 ?)

# Décret Jardé: 5. Vigilance

Fait nouveau: Mesures urgentes de sécurité (2)

## Article R1123-62

En cas de 1<sup>ère</sup> administration à l'homme si volontaire sain :

*« 1° Suspend l'administration ou l'utilisation du médicament ou du produit chez les personnes participant à la recherche dans l'attente de l'adoption de mesures définitives ;*

# Décret d'application de la loi Jardé

## 5. Vigilance

**2. Vigilance du 2° (risque minime) : extension à toutes les recherches Jardé des mesures simplificatrices du RE 536/2014**

**- Art L1123-10 : « (l'investigateur) informe le promoteur de tous les évènements indésirables graves survenus chez les participants, *sauf si le protocole en dispose autrement.* »**

**- «... Pour les recherches mentionnées au 2° et au 3° de l'article L. 1121-1, les dispositions du présent article ne s'appliquent qu'en l'absence de dispositions relatives aux *vigilances applicables à chaque produit ou pratique* faisant l'objet de la recherche. »**

# Décret d'application de la loi Jardé

## 5. Vigilance

### 2. Vigilance du 2° (risque minime) : les vigilances

« spécifiques » :

- hémovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance
- **EIG associé à des soins** (Article L1413-14 du CSP, loi

Touraine)

*« Tout professionnel de santé ...ayant constaté une infection associée aux soins...ou tout autre **événement indésirable grave associé à des soins** réalisés lors d'investigations, de traitements, d'actes médicaux à visée esthétique ou d'actions de prévention doit en faire la déclaration au directeur général de l'agence régionale de santé. »*

Précisé par le Décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016

# La loi Jardé en 2017: la vigilance

## Questions

1. **Rapports annuels de sécurité : seulement pour les recherches du 1° (art R1123-61**
2. **Pas de mesures particulières pour les VS en matière de vigilance du 2°**
3. **Monitoring pour les R du 2° : si souhaité par l'investigateur/promoteur, peut être prévu dans le protocole (par ex. les consentements, ou certains EIG/ critères de jugement)**
4. **Déclarations:**
  1. **Invest. au promoteur : ts les évènements (en lien ou non)**
  2. **Promoteur à l'ANSM : ts les EIG inattendus et faits nouveaux au cas par cas; tout le reste (événement + effet IG) dans le rapport annuel de sécurité.**
  3. **Cas particulier VS phase1 : EIG= déclaration sans délai.**
5. **Indemnisation des VS pour des R du 2° : inscription sur le fichier des VS possible (proposition du CPP) Art R1121-16 (2<sup>ème</sup> § )**



# La loi Jardé en 2017 : questions

1. Les instances
2. Information / consentement
3. Les recherches de catégorie 1°
4. Les recherches de catégorie 2° (risque minime)
5. Les recherches non interventionnelles (de catégorie 3° )
6. Vigilance
7. Collections biologiques; génétique

# Les collections biologiques - génétique

- **Constitution de collection**
  - Dans le cadre Jardé : le prévoir dans le protocole, les docs d'information et de consentement. Plus de transmission au MRES.
  - Hors cadre Jardé : CEREEES / INDS
- **Ré-utilisation (changt de finalité) (art L1211-2 du CSP) avis CPP demandé seulement si information personnes non souhaitée: CEREEES; INDS**
- **R. génétique sur échantillons existants : dérogation à l'information demandée au CPP**

# 2017: la situation actuelle : A venir

- **DGS :**
  - **Constitution de la CNRIPH (juin 2017) ; Pt : PH Bertoye**
  - **Publication de deux arrêtés :**
    - **Liste des interventions à risque minime (2° )**
    - **interventions autorisées au cours des RNI (3° )**
  - **mise en œuvre d'un SI performant (fin 2017)**
  
- **CNIL/INDS : génétique; guichet soumission RNI HPS**
  
- **Mise en œuvre de 3 Règlements européens :**
  - **Essais cliniques (2019);**  
aujourd'hui : poursuite de la phase pilote
  - **DM (2020)**
  - **Data (2020)**

